



## ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ТКАНЕВОЙ СОВМЕСТИМОСТИ ДОНОРА И РЕЦИПИЕНТА ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТРУПНЫХ ПОЧЕК

Московский областной научно-исследовательский клинический институт

им. М.Ф. Владимирского, г. Москва,

Российская Федерация

**Цель.** Провести многофакторный анализ влияния количества эпитопных несовпадений на выживаемость почечных трансплантатов.

**Материал и методы.** Проведено наблюдательное ретроспективное когортное исследование, в которое было включено 824 совершеннолетних реципиента почечного трансплантата.

**Результаты.** Все пары донор-реципиент имели HLA-несовместимости (HLA MM). В скорректированной многофакторной модели значимыми факторами риска утраты были следующие: HLA MM (1 – HR 1; 2 – HR 1,24 [95% доверительный интервал – 95% ДИ 0,7; 2,15],  $p=0,344$ ; 3 – HR 1,48 [95% ДИ 0,86; 2,33],  $p=0,251$ ; 4 – HR 1,88 [95% ДИ 1,32; 2,52],  $p<0,001$ ; 5 – HR 2,41 [95% ДИ 2; 2,93],  $p<0,001$ ; 6 – HR 2,98 [95% ДИ 2,59; 3,46])  $p<0,001$ ; продолжительность консервации HR 1,08 на каждый час [95% ДИ 1,02; 1,16],  $p=0,01$ ; показатель панель-реактивных антител (ПРА) HR 1,24 на каждые 10% [95% ДИ 1,06; 1,58],  $p=0,01$ ; но не тип донора, возраст и пол реципиента.

При включении в модель количества эпитопных несоответствий (EpMM), значимыми факторами риска были следующие: EpMM ( $<10$  – HR 1; 10-19 – HR 1,71 [95% ДИ 1,09; 2,49],  $p=0,021$ ; 20-29 – HR 2,11 [95% ДИ 1,59; 2,68],  $p<0,001$ ; 30-39 – HR 2,4 [95% ДИ 1,96; 2,86],  $p<0,001$ ; 40-49 – HR 2,59 [95% ДИ 2,17; 3,04],  $p<0,001$ ;  $\geq 50$  – HR 2,71 [95% ДИ 2,31; 3,15])  $p<0,001$ ; показатель панель-реактивных антител (ПРА) HR 1,18 на каждые 10% [95% ДИ 1,09; 1,5],  $p=0,007$ ; но не продолжительность консервации, тип донора, возраст и пол реципиента. При этом HLA MM уже не было значимым фактором риска утраты трансплантата HR 1,19 [95% ДИ 0,88; 1,55],  $p=0,451$ .

**Заключение.** Количество эпитопных несовпадений между фенотипом донора и фенотипом реципиента остается важным фактором долгосрочной выживаемости трансплантата даже с поправкой на количество HLA несовпадений, тип донора, уровень предсенситизации.

**Ключевые слова:** трансплантация почки, HLA, эпитоп, эплет, тканевая совместимость, выбор реципиента

**Objective.** To perform a multiple factor analysis of the impact of the epitope mismatch number on the renal transplant survival.

**Methods.** An observational retrospective cohort study including 824 adult kidney graft recipients was performed.

**Results.** All recipient donor pairs had human leukocyte antigen mismatches. Significant risk factors for graft loss in the preassigned multivariate model were as follows: HLA MM (1 – HR 1; 2 – HR 1.24 [95% confidence interval – 95% CI 0.7; 2.15],  $p=0.344$ ; 3 – HR 1.48 [95% CI 0.86; 2.33],  $p=0.251$ ; 4 – HR 1.88 [95% CI 1.32; 2.52],  $p<0.001$ ; 5 – HR 2.41 [95% CI 2; 2.93],  $p<0.001$ ; 6 – HR 2.98 [95% CI 2.59; 3.46],  $p<0.001$ )  $p<0.001$ ; duration of HR conservation 1.08 per hour [95% CI 1.02; 1.16],  $p=0.01$ ; panel-reactive antibodies value (PRA) HR 1.24 per every 10% [95% CI 1.06; 1.58],  $p=0.01$ ; but not the type of donor, age and gender of the recipient.

When including the epitope mismatches (EpMM) in the model, significant risk factors were: EpMM ( $<10$  – HR 1; 10-19 – HR 1.71 [95% CI 1.09; 2.49],  $p=0.021$ ; 20-29 – HR 2.11 [95% CI 1.59; 2.68],  $p<0.001$ ; 30-39 – HR 2.4 [95% CI 1.96; 2.86],  $p<0.001$ ; 40-49 – HR 2.59 [95% CI 2.17; 3.04],  $p<0.001$ ;  $\geq 50$  – HR 2.71 [95% CI 2.31; 3.15],  $p<0.001$ )  $p<0.001$ ; PRA HR 1.18 for every 10% [95% CI 1.09; 1.5],  $p=0.007$ ; but not the duration of conservation, donor type, age and gender of the recipient. However, HLA MM was no longer a significant risk factor for HR graft loss 1.19 [95% CI 0.88; 1.55],  $p=0.451$ .

**Conclusions.** The number of epitope mismatches between donor phenotype and recipient phenotype remains an important factor in long-term graft survival, even in despite of some corrections of the number of HLA mismatches, the donor type and the level of pre-sensitization of the recipient.

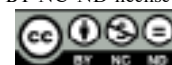
**Keywords:** kidney transplantation, HLA, epitope, eplet, tissue compatibility, recipient selection

Novosti Khirurgii. 2020 May-Jun; Vol 28 (3): 268-275

The articles published under CC BY NC-ND license

A Perspective Approach to the Tissue Compatibility Assessment of a Donor  
and a Recipient During Cadaveric Kidney Transplantation

A.V. Vatazin, A.B. Zulkarnaev, V.A. Stepanov



### Научная новизна статьи

Впервые проведен многофакторный анализ выживаемости почечных трансплантатов с учетом эпитопных

несовпадений. Доказано, что использование данного подхода при селекции пары донор-реципиент обладает потенциалом клинического применения: он позволяет дополнительно ранжировать пациентов в рамках фиксированного количества HLA-несовпадений, что сопровождается снижением риска утраты трансплантата в долгосрочной перспективе. Описан оригинальный алгоритм подсчета эпитопных несовпадений.

#### What this paper adds

Up to date, no studies have been performed to conduct a multiple factor analysis of kidney transplant survival taking into account epitope mismatches. It proved that the use of this approach in breeding a donor-recipient pair has the potential for clinical application: it allows additional ranking of patients within a fixed number of human leukocyte antigen mismatches (HLAMM), which is accompanied by a risk factor reduction for graft loss in long term period. An original algorithm counting the number of mismatched epitopes between donor and recipients is described.

#### Введение

Оптимальное распределение донорских органов — одна из ключевых проблем трансплантологии, сочетающая в себе множество противоречивых конкурирующих приоритетов. При этом на протяжении всей истории клинической трансплантологии гистосовместимость донора и реципиента остается одним из главных факторов, определяющих выживаемость почечного аллотрансплантата (ПАТ). Несмотря на то, что с годами величина эффекта этого фактора постепенно снижалась, это актуально и для эры современной иммуносупрессивной терапии [1].

В России в рутинной клинической практике при трансплантации почки, помимо группы крови, учитывают несоответствия по трем парам лейкоцитарных антигенов человека (HLA — human leukocyte antigens) первого (HLA-A, -B) и второго (HLA-DR) класса, а именно — количество антигенов донора, отсутствующих у реципиента [2] (с приоритетом минимального количества несовпадений по антигенам DR-локуса в некоторых центрах).

Известно, что чем меньше количество несовпадений по HLA (HLA-MM — HLA mismatch), тем лучше выживаемость ПАТ [3]. Это было доказано и при трансплантации трупных почек [4], и при трансплантации почек, полученных от прижизненных доноров [1, 5]. Увеличение количества HLA-несовпадений сопряжено с увеличением риска появления de novo антител [6], утраты трансплантата [7] и смерти реципиентов [4, 8]. Кроме того, было доказано, что благоприятный иммунологический фон, обусловленный хорошей тканевой совместимостью донора и реципиента, позволяет снизить лекарственную иммуносупрессивную нагрузку, что в свою очередь уменьшает риск развития нежелательных явлений этой терапии [8]. В связи с этим стремление к минимальной HLA-несовместимости между донором и реципиентом остается одним из ключевых принципов в крупных системах распределения донорских почек.

После открытия Jean Dausset в 1958 году первого антигена главного комплекса гистосовместимости (HLA-A2), количество известных

антигенов постепенно увеличивалось. Уже на этом этапе стало очевидно, что существует внутри- и межлокусная реактивность между различными антигенами: иммунизация против одного антигена может приводить к появлению антител, реагирующих с другими антигенами, причем направленность их реакционной способности не всегда равнозначна и носит двухсторонний характер [9]. Однако природа явления перекрестной реактивности оставалась неясной. Многие критически важные гипотезы были сформулированы эмпирически, во многом опережая современную концептуализацию. Гипотеза о существовании перекрестно-реагирующих семейств антигенов была выдвинута еще в 1970 году. В 1975 году George D. Snell, Jean Dausset и Stanley G. Nathenson писали, что «количество аминокислот, составляющих молекулу антигена HLA, более чем достаточно для образования на поверхности этой молекулы нескольких антигенных детерминант», а «число антигенных детерминант сравнительно невелико и составляет 3-5 на каждую молекулу антигена» [9]. Позже факт того, что молекула HLA несет на себе несколько антигенных детерминант — эпитопов, которые могут стать мишенью для антител, был подтвержден. Это стало возможным в результате нескольких ключевых открытий, радикальным образом дополнивших парадигму о молекулярных механизмах, лежащих в основе тканевой совместимости.

Каждый антиген HLA несет на себе уникальный репертуар эпитопов. При этом некоторые из них уникальны и свойственны только конкретному аллельному варианту молекулы (частные эпитопы), а некоторые являются общими для нескольких молекул HLA. Факт наличия общих эпитопов определяет возможность использования этой информации при селекции пары донор-реципиент. Очевидно, что по мере увеличения HLA MM возрастает и количество эпитопных несовпадений (Ep MM). В связи с этим целесообразность использования EpMM не очевидна. Изолированно оценить уникальный вклад EpMM в долгосрочную выживаемость трансплантата можно в многофакторном анализе с поправкой на HLA MM.

**Цель.** Провести многофакторный анализ влияния количества эпитопных несовпадений на выживаемость трансплантатов.

### Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование, в которое были включены 824 совершеннолетних реципиента трупных почек, совместимых по группе крови. В случае смерти реципиента с функционирующим трансплантатом наблюдение цензурировалось. Медиана и интерквартильный размах (ИКР) возраста составили 43 [27,5; 50,5] года. Период наблюдения — 8,1 [ИКР 4,8; 10,4] года. 106 (12,9%) реципиентов на момент трансплантации имели предсуществующие антитела (панель-реактивные антитела — ПРА >10%). Медиана и ИКР продолжительности диализа перед трансплантацией составили 34 (14; 42) месяца. Возраст доноров составил 38,1 [ИКР 31,2; 51,8] лет. В 443 (53,8%) случаях почки были изъяты у «асистолических» доноров, в остальных случаях (381, 46,2%) — у доноров с диагностированной смертью головного мозга. Медиана продолжительности консервации составила 8,4 [ИКР 6; 14] часа.

Во всех случаях было проведено HLA-типирование по локусам A, B и DR (до 2003 — серотипирование на уровне сплит-антигенов, после — генотипирование методами SSO или SSP на уровне аллельных групп). Перекрестная проба, реализуемая в виде комплемент-зависимого лимфоцитотоксического теста, была отрицательна во всех случаях. Скрининг на антитела проводили при помощи мультитеплексной технологии на платформе LumineX с реактивами LIFECODES Lifescreen Deluxe (Immucor), идентификацию антител — с наборами LIFECODES LSA. Клинически значимым считали среднюю интенсивность флуоресценции (mean fluorescence intensity — MFI) 1000 и более единиц.

Для подсчета количества эпитопных несовпадений (ЕрММ) проводили конверсию результатов типирования на низком разрешении в высокое (аллельный уровень) при помощи оригинального компьютерного алгоритма. На основе нефазированных генотипов донора и реципиента составляли все возможные варианты гаплотипов донора и реципиента, все возможные варианты их фазированных генотипов, а затем перекрестно составляли все возможные варианты их сочетаний. Вероятность конкретного сочетания генотипов определяли путем каскадных вычислений, в основе которых лежали данные о популяционной частоте гаплотипов европеоидной популяции, полученные из общедоступных источников [10, 11]. Затем

полученные оценки с ненулевой вероятностью нормировали на единицу. Для каждого сочетания генотипов определяли репертуар эпитопов с использованием общедоступной информации [12]. Затем подсчитывали сумму эпитопов донора, отсутствующих у реципиента, для каждого сочетания генотипов. После этого вычисляли взвешенное среднее, где весовым коэффициентом была нормированная вероятность появления каждого сочетания.

### Статистика

Количественные данные представлены как медиана и интерквартильный размах. Качественные признаки представлены в виде абсолютных частот и долей, выраженных в процентах. Анализ факторов риска проводили при помощи регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Соблюдение условия о пропорциональности рисков проверяли при помощи анализа остатков Шенфельда. Проверку линейности связи предикторов и логарифма функции риска проводили при помощи анализа мартингальных остатков. Также графики этих остатков анализировали на предмет выбросов совместно с анализом DFBETAs для идентификации влиятельных наблюдений. Проверку на коллинеарность предикторов проводили при помощи анализа корреляционной матрицы. Диагностика модели показала ее приемлемое качество. Статистическую обработку проводили в программах Stata v.15 и GraphPad Prism v.8. Оценивали двусторонний уровень значимости. Значения p-value менее 0,05 считали статистически значимыми.

### Результаты

Все пары донор-реципиент имели HLA-несовместимости (HLA MM): 1,9% — 1 HLA MM, 6,7% — 2 HLA MM, 29,9% — 3 HLA MM, 38,5% — 4 HLA MM, 18,1% — 5 HLA MM, 4,9% — 6 HLA MM.

По мере увеличения HLA MM закономерно, но не линейно возрастало и количество ЕрММ: 6 [ИКР 4; 7] (от 2 до 7), 12 [ИКР 7,74; 17,25] (от 4 до 20), 18 [ИКР 14; 22] (от 8 до 28), 24 [ИКР 20; 30] (от 10 до 33), 30,5 [ИКР 25; 37] (от 13 до 35) и 36 [ИКР 26,5; 44,5] (от 15 до 40) для 1, 2, 3, 4, 5 и 6 HLA MM соответственно.

В скорректированной многофакторной модели ( $\chi^2=27,749$ ;  $df=10$ ;  $p=0,002$ ) значимыми факторами риска утраты были количество HLA-несовпадений, продолжительность консервации и ПРА (рис. 1). При включении в модель ( $\chi^2=31,451$ ;  $df=11$ ;  $p=0,001$ ) показателя ЕрММ зна-

чимыми факторами риска были ЕрММ и ПРА, но не продолжительность консервации и HLA MM (рис. 2).

### Обсуждение

Согласно руководящим принципам, в России при трансплантации солидных органов, в частности — почки, проводится генотипирование на низком разрешении. При этом учитывают несовпадения по трем локусам HLA. В настоящее время (на август 2019 года) современная номенклатура включает 28 серологически идентифицируемых антигенов А-локуса, 62 антигена В-локуса, 24 антигена DRB1-локуса. Очевидно, что для выбора оптимального реципиента лист ожидания должен включать тысячи или десятки тысяч кандидатов на трансплантацию. Преимущества общего листа ожидания очевидны. Формирование общего листа ожидания реализовано в крупных системах распределения донорских органов: в Европе (Eurotransplant) и США (United Network for Organ Sharing), но,

к сожалению, пока не в России, где каждый трансплантологический центр имеет собственный обособленный лист ожидания. Это в значительной степени препятствует подбору оптимального (с точки зрения тканевой совместимости) реципиента.

Длительное ожидание трансплантации на диализе сопровождается ухудшением коморбидного фона, что, в свою очередь, снижает вероятность трансплантации и увеличивает риск смерти. Вместе с тем вопрос об относительной значимости таких факторов, как коморбидный фон и тканевая совместимость на различных сроках ожидания, не решен. Кроме этого, на вероятность появления донорского органа, обладающего приемлемой совместимостью, также оказывает влияние и такой фактор, как популяционная частота HLA-фенотипа реципиента. Таким образом, очевидно, что в нашей стране отсутствуют предпосылки к выбору оптимального реципиента с точки зрения тканей совместимости (имеющего 0-2 HLA-несовпадения). Вместе с тем, значимость этого фактора остается высокой, что свидетельствует

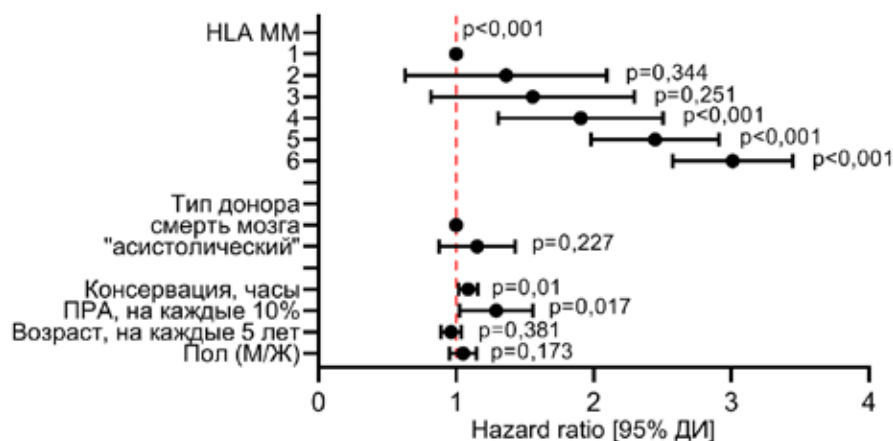


Рис. 1. Многофакторный анализ риска утраты трансплантата. (HLA MM — количество HLA донора, отсутствующих у реципиента, 95% ДИ — 95% доверительный интервал).

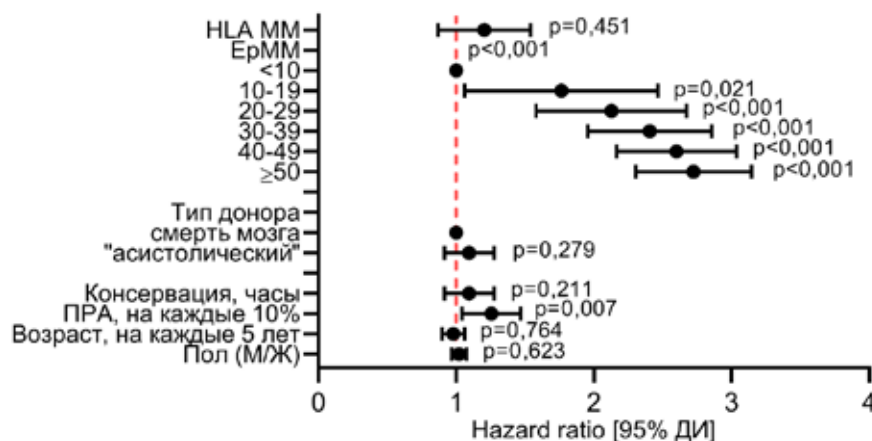


Рис. 2. Многофакторный анализ риска утраты трансплантата. (HLA MM — количество эпитопов донора, отсутствующих у реципиента, 95% ДИ — 95% доверительный интервал).

об актуальности работ, направленных на оценку потенциала новых подходов к улучшению тканевой совместимости донора и реципиента.

Повышение количества HLA MM увеличивает риск утраты трансплантата, при четырех несовпадениях этот риск возрастает статистически значимо. При этом тканевая совместимость остается одним из самых сильных факторов риска утраты трансплантата. Стремительное развитие технологий HLA-типирования значительно дополнило представление о тканевой совместимости донора и реципиента и расширило возможности селекции оптимальной пары при трансплантации почки. Вместе с тем, многие аспекты практического применения селекции пары с учетом эпитопной совместимости оставались неразрешенными. Большая доля реципиентов получает трансплантаты, имеющие 4 HLA-несовместимости (разумеется, с учетом только A, B и DRB1 локусов). При этом каждый из них рассматривается как абсолютно эквивалентный кандидат на трансплантацию с точки зрения тканевой совместимости. Очевидно, что, поскольку молекулы HLA различаются по числу общих эпитопов, определенные сочетания фенотипа донора и фенотипа реципиента могут иметь значительно больше общих эпитопов, чем другие. Таким образом, с точки зрения тканевой совместимости они не могут быть рассмотрены как полностью равнозначные кандидаты. Количество эпитопных несовпадений является своего рода мерой различия фенотипов, антигенной нагрузки. Возможность дополнительно ранжировать кандидатов в рамках фиксированного количества HLA-несовпадений представляется нам перспективной. Одним из основных вопросов остается целесообразность применения такого подхода к селекции пары донор-реципиент. В прошлые годы появилось много публикаций, описывающих теоретический потенциал и практический опыт различных аспектов оценки совместимости донора и реципиента на уровне эпитопов.

Большая доля реципиентов (по данным нашего центра — 68,4%) получает трансплантат, несущий 3-4 несовпадающих антигена, а ожидание лучшего «совпадения» может значительно увеличивать срок ожидания. Четыре и более HLA MM сопровождалась значительным риском утраты трансплантата. Учитывая это, нужно признать, что большинство наших реципиентов изначально имеют неблагоприятный «иммунологический фон», обусловленный плохой тканевой совместимостью с донорским органом. Учитывая современную конъюнктуру

трансплантологической помощи, надо полагать, что это актуально для абсолютного большинства трансплантологических центров в нашей стране. При этом увеличение ЕрММ более 10 сопряжено со значительным увеличением риска утраты трансплантата. В связи с этим стремление к учету эпитопных несоответствий в рамках фиксированного значения HLA MM (дополнение к традиционному подходу к селекции пары донор-реципиент) представляется нам перспективным способом снижения «антигенной нагрузки». В пользу того факта, что количество ЕрММ остается важным фактором, определяющим долгосрочную выживаемость трансплантата, свидетельствуют данные рисунка 2: даже с поправкой на HLA MM в многофакторной модели увеличение ЕрММ сопряжено со значительным повышением риска утраты трансплантата.

Увеличение ЕрММ с >10 до 10-19 значительно увеличивает риск утраты трансплантата. Это важный аспект в контексте нашего исследования, поскольку количество ЕрММ 10-19 может соответствовать как 2, так и 6 HLA MM. Это, в свою очередь, определяет потенциальную возможность использования селекции пары донор-реципиент с учетом эпитопных несовпадений не в дополнение, а в качестве альтернативы традиционному подходу. Для оценки правомочности этой гипотезы требуются дополнительные исследования.

Одной из основных причин утраты трансплантата в позднем периоде является гуморальное отторжение: на его долю приходится примерно 50% [13]. При этом известно, что увеличение количества HLA-несовпадений сопряжено с увеличением риска появления *de novo* антител [14]. Циркулирующие антитела взаимодействуют с определенными комплексами молекул макроантигенов. В качестве такого макроантигена может выступать молекула HLA. Участок макромолекулы, который распознается антителом и непосредственно представляет собой антигенную детерминанту, именуется эпитопом. Этот термин в 1960 году был предложен Niels Jerne [15]. Он постулировал, что эпитоп — это потенциально иммуногенные «поверхностные конфигурации, отдельные детерминанты, структурные мотивы, иммуногенные элементы, гаптенические группы, антигенные паттерны, специфические области». Каждый аллельный вариант молекулы HLA представляет собой комплексный антиген и несет на себе уникальный репертуар эпитопов. Недавние работы показывают, что количество эпитопных несоответствий непосредственно связано с риском появления *de novo* донор-специфич-

ных антител [16, 17]. Крупное исследование, основанное на базах данных Eurotransplant (Европа) и United Network for Organ Sharing (США), доказало, что показатели выживаемости трансплантатов, совместимых по HLA-DR, но несовместимых по HLA-A и -B с низкой эпитошной нагрузкой, аналогичны показателям выживаемости у реципиентов, полностью совместимых по HLA-A и -B [18]. Наше исследование позволяет несколько дополнить представление о клинической эффективности селекции пары донор-реципиент с учетом ЕрММ благодаря многофакторному анализу, позволившему получить скорректированную на HLA MM (а также и другие факторы) оценку.

В своем исследовании мы преследовали две главные цели. Первая — доказать клиническую эффективность селекции пары донор-реципиент на уровне эпитопов и обосновать преимущества этого подхода по сравнению с традиционным подходом. Вторая — разработать методику, которая позволит эффективно, безопасно и с наименьшими затратами применить этот метод в практической деятельности трансплантологического центра с небольшим, обособленным листом ожидания. Для одной пары донор-реципиент проводится примерно от 300 тысяч до 5 миллионов вычислений. На данный момент разработанный нами алгоритм функционирует в компьютерном прототипе на базе программы MS Excel. Такой вариант реализации крайне ресурсоемок. Впоследствии метод будет реализован на базе другого программного комплекса, что позволит оптимизировать процесс конверсии. Главное препятствие для внедрения метода селекции непосредственно по эпитопам — это необходимость типирования на высоком (аллельном) разрешении, что значительно повышает стоимость, продолжительность и трудоемкость процедуры типирования.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, исследование носило ретроспективный характер.

Во-вторых, исследование включало большой объем клинического материала, собранного в течение длительного периода времени (около 30 лет). В своем анализе мы не учитывали такой фактор, как иммуносупрессивная терапия. Вместе с тем очевидно, что подходы к иммуносупрессивной терапии за этот период значительно эволюционировали [1].

В-третьих, учитывалось только общее количество HLA-несовпадений. При этом есть все основания полагать, что значимость несовпадений по разным локусам не эквивалентна.

В-четвертых, знания об антигенности и иммуногенности эпитопов постоянно дополняют-

ся, мы использовали базу, актуальную на август 2019 года. Не исключено, что, если провести расчеты по более поздней модифицированной базе, результаты будут несколько иные.

В-пятых, необходима валидация системы конверсии. По нашей предварительной оценке, конкордантность метода подсчета ЕрММ составляет 92,54% случаев. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования. Однако выраженная неравномерность популяционной частоты аллелей HLA, а также выявленные нами клинические корреляции позволяют надеяться на определенный уровень объективности.

В-шестых, в нашей базе данных не было наблюдений с отсутствием HLA-несовпадений по трем локусам (A, B и DRB1). Это ограничение обусловлено особенностями подхода к формированию листа ожидания в нашей стране, которые практически исключают вероятность выбора оптимального с точки зрения тканей совместимости реципиента.

### **Заключение**

Количество эпитопных несовпадений между фенотипом донора и фенотипом реципиента остается важным фактором долгосрочной выживаемости трансплантата даже с поправкой на другие факторы риска: количество HLA-несовпадений, тип донора, уровень предсенситизации. Это определяет возможность применения данного способа в качестве адъювантного при селекции пары донор-реципиент. Вместе с тем, существует теоретическая возможность использования этого метода в качестве альтернативы традиционной оценке тканевой совместимости донора и реципиента.

### **Финансирование**

Работа выполнена с использованием средств гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МД-2253.2018.7.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Этические аспекты**

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М. Ф. Владимирского и утвержден решением ученого совета.

## ЛИТЕРАТУРА

- Williams RC, Opelz G, Weil EJ, McGarvey CJ, Chakkera HA. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts 2. Living Donors, Summary, Guide. *Transplantation Direct*. 2017 May;3(5):e152. doi: 10.1097/TXD.0000000000000664
- Посмертное донорство органов. Национальные клинические рекомендации [Электронный ресурс]. *Рос трансплантол о-во*; 2016 [дата доступа 2019 Авг 20]. 59 с. Режим доступа: [http://transpl.ru/files/rto/posmertnoe\\_dnorstvo\\_organov.pdf](http://transpl.ru/files/rto/posmertnoe_dnorstvo_organov.pdf)
- Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C, Harden P, Hourmant M, Maggiore U, Salvadori M, Spasovski G, Squifflet JP, Steiger J, Torres A, Viklicky O, Zeier M, Vanholder R, Van Biesen W, Nagler E. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Nov;30(11):1790-97. doi: 10.1093/ndt/gfu216
- Shi X, Lv J, Han W, Zhong X, Xie X, Su B, Ding J. What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A meta-analysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients. *BMC Nephrol*. 2018 May 18;19(1):116. doi: 10.1186/s12882-018-0908-3
- Massie AB, Leanza J, Fahmy LM, Chow EK, Desai NM, Luo X, King EA, Bowring MG, Segev DL. A risk index for living donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2016 Jul;16(7):2077-84. doi: 10.1111/ajt.13709
- Campos A, Malheiro J, Tafulo S, Santos S, Dias L, Martins S, Almeida M, Pedroso S, Henriques AC, Cabrita A. Increase of allosensitization after a kidney graft failure: Predictors and effect on retransplantation outcomes. *Nefrologia*. 2017 Jul-Aug;37(4):397-405. doi: 10.1016/j.nefro.2016.11.020 [Article in English, Spanish]
- Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB, Cohn S, Russ GR, McDonald SP. Human leukocyte antigen mismatches associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2012 Jul-Aug;26(4):E428-37. doi: 10.1111/j.1399-0012.2012.01654.x
- Süsal C, Opelz G. Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013 Aug;18(4):438-44. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283636ddf
- Snell GD, Dausset J, Nathanson S. Histocompatibility. New York: Academic Press; 1976. 401 p.
- The National Marrow Donor Program Database [Internet] [cited 2018 May 12]. Available from: <https://bioinformatics.bethematchclinical.org/>
- The Allele Frequency Net Database [Internet] [cited 2018 May 12]. Available from: <http://www.allele-frequencies.net>
- HLA Epitope Registry Database [Internet] [cited 2018 May 12]. Available from: <https://www.epregistry.com.br/>
- Столяревич ЕС, Жилинская ТР, Артюхина ЛЮ, Ким ИГ, Зайденов ВА, Томилина НА. Морфологическая структура патологии почечного аллотрансплантата и ее влияние на отдаленный прогноз. *Вестн Трансплантологии и Искусств Органов*. 2018;20(1):45-54. doi: <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-1-45-54>
- Campos A, Malheiro J, Tafulo S, Santos S, Dias L, Martins S, Almeida M, Pedroso S, Henriques AC, Cabrita A. Increase of allosensitization after a kidney graft failure: Predictors and effect on retransplantation outcomes. *Nefrologia*. 2017 Jul-Aug;37(4):397-405. doi: 10.1016/j.nefro.2016.11.020 [Article in English, Spanish]
- Jerne NK. Immunological speculations. *Annu Rev Microbiol*. 1960;14:341-58. doi: 10.1146/annurev.mi.14.100160.002013
- Lobashevsky AL, Senkbeil RW, Shoaf JL, Stephenson AK, Skelton SB, Burke RM, Deierhoi MH, Thomas JM. The number of amino acid residues mismatches correlates with flow cytometry crossmatching results in high PRA renal patients. *Hum Immunol*. 2002 May;63(5):364-74. doi: 10.1016/s0198-8859(02)00371-3
- Dankers MK, Witvliet MD, Roelen DL, de Lange P, Korfage N, Persijn GG, Duquesnoy R, Doxiadis II, Claas FH. The number of amino acid triplet differences between patient and donor is predictive for the antibody reactivity against mismatched human leukocyte antigens. *Transplantation*. 2004 Apr 27;77(8):1236-39. doi: 10.1097/01.tp.0000120385.03278.28
- Duquesnoy RJ, Takemoto S, de Lange P, Doxiadis II, Schreuder GM, Persijn GG, Claas FH. HLA-matchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. III. Effect of matching at the HLA-A,B amino acid triplet level on kidney transplant survival. *Transplantation*. 2003 Mar 27;75(6):884-89. doi: 10.1097/01.TP.0000055101.20821.AC

## REFERENCES

- Williams RC, Opelz G, Weil EJ, McGarvey CJ, Chakkera HA. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts 2: Living Donors, Summary, Guide. *Transplantation Direct*. 2017 May;3(5):e152. doi: 10.1097/TXD.0000000000000664
- Posmertnoe donorstvo organov. Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii [Elektronnyi resurs]. *Ros transplantol o-vo*; 2016 [data dostupa 2019 Avg 20]. 59 p. Rezhim dostupa: [http://transpl.ru/files/rto/posmertnoe\\_dnorstvo\\_organov.pdf](http://transpl.ru/files/rto/posmertnoe_dnorstvo_organov.pdf) (In Russ.)
- Abramowicz D, Cochat P, Claas FH, Heemann U, Pascual J, Dudley C, Harden P, Hourmant M, Maggiore U, Salvadori M, Spasovski G, Squifflet JP, Steiger J, Torres A, Viklicky O, Zeier M, Vanholder R, Van Biesen W, Nagler E. European Renal Best Practice Guideline on kidney donor and recipient evaluation and perioperative care. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Nov;30(11):1790-97. doi: 10.1093/ndt/gfu216
- Shi X, Lv J, Han W, Zhong X, Xie X, Su B, Ding J. What is the impact of human leukocyte antigen mismatching on graft survival and mortality in renal transplantation? A meta-analysis of 23 cohort studies involving 486,608 recipients. *BMC Nephrol*. 2018 May 18;19(1):116. doi: 10.1186/s12882-018-0908-3
- Massie AB, Leanza J, Fahmy LM, Chow EK, Desai NM, Luo X, King EA, Bowring MG, Segev DL. A risk index for living donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2016 Jul;16(7):2077-84. doi: 10.1111/ajt.13709
- Campos A, Malheiro J, Tafulo S, Santos S, Dias L, Martins S, Almeida M, Pedroso S, Henriques AC, Cabrita A. Increase of allosensitization after a kidney graft failure: Predictors and effect on retransplantation outcomes. *Nefrologia*. 2017 Jul-Aug;37(4):397-405. doi: 10.1016/j.nefro.2016.11.020 [Article in English, Spanish]
- Lim WH, Chadban SJ, Clayton P, Budgeon CA, Murray K, Campbell SB, Cohn S, Russ GR, McDonald SP. Human leukocyte antigen mismatches



associated with increased risk of rejection, graft failure, and death independent of initial immunosuppression in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 2012 Jul-Aug;26(4):E428-37. doi: 10.1111/j.1399-0012.2012.01654.x

9. Süsal C, Opelz G. Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013 Aug;18(4):438-44. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283636ddf

9. Snell GD, Dausset J, Nathanson S. Histocompatibility. New York: Academic Press; 1976. 401 p.

10. The National Marrow Donor Program Database [Internet] [cited 2018 May 12]. Available from: <https://bioinformatics.bethematchclinical.org/>

11. The Allele Frequency Net Database [Internet] [cited 2018 May 12]. Available from: <http://www.allelefrequencies.net>

12. HLA Epitope Registry Database [Internet] [cited 2018 May 12]. Available from: <https://www.epregistry.com.br/>

13. Stolyarevich ES, Zhilinskaya TR, Artyukhina LY, Kim IG, Zaydenov VA, Tomilina NA. Morphological structure of late renal graft dysfunction and its effect for long-term results. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2018;20(1):45-54. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2018-1-45-54> (In Russ.)

14. Campos A, Malheiro J, Tafulo S, Santos S, Dias L, Martins S, Almeida M, Pedrosa S, Henriques AC,

Cabrita A. Increase of allosensitization after a kidney graft failure: Predictors and effect on retransplantation outcomes. *Nefrologia*. 2017 Jul-Aug;37(4):397-405. doi: 10.1016/j.nefro.2016.11.020 [Article in English, Spanish]

15. Jerne NK. Immunological speculations. *Annu Rev Microbiol*. 1960;14:341-58. doi: 10.1146/annurev.mi.14.100160.002013

16. Lobashevsky AL, Senkbeil RW, Shoaf JL, Stephenson AK, Skelton SB, Burke RM, Deierhoi MH, Thomas JM. The number of amino acid residues mismatches correlates with flow cytometry crossmatching results in high PRA renal patients. *Hum Immunol*. 2002 May;63(5):364-74. doi: 10.1016/s0198-8859(02)00371-3

17. Dankers MK, Witvliet MD, Roelen DL, de Lange P, Korfage N, Persijn GG, Duquesnoy R, Doxiadis II, Claas FH. The number of amino acid triplet differences between patient and donor is predictive for the antibody reactivity against mismatched human leukocyte antigens. *Transplantation*. 2004 Apr 27;77(8):1236-39. doi: 10.1097/01.tp.0000120385.03278.28

18. Duquesnoy RJ, Takemoto S, de Lange P, Doxiadis II, Schreuder GM, Persijn GG, Claas FH. HLA-matchmaker: a molecularly based algorithm for histocompatibility determination. III. Effect of matching at the HLA-A,B amino acid triplet level on kidney transplant survival. *Transplantation*. 2003 Mar 27;75(6):884-89. doi: 10.1097/01.TP.0000055101.20821.AC

#### Адрес для корреспонденции

129110, Российская едерация,  
Москва, ул. Шепкина, 61/2, корпус 6,  
Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М.Ф. Владимирского,  
хирургическое отделение трансплантации почки,  
тел. моб.: +7-916-705-98-99,  
e-mail: 7059899@gmail.com,  
Зулькарнаев Алексей Батыргараевич

#### Address for correspondence

129110, Russian Federation,  
Moscow, Schepkin str., 61/2, 6,  
Moscow Regional Research Clinical Institute  
Named after M.F. Vladimirovskiy,  
the Surgical Department of Kidney Transplantation,  
tel. mobile +7-916-705-98-99,  
e-mail:7059899@gmail.com,  
Zulkarnaev Alexey B.

#### Сведения об авторах

Ватазин Андрей Владимирович, д.м.н., профессор,  
главный научный сотрудник хирургического отделения  
трансплантации почки, Московский областной  
научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Российская  
Федерация.  
<https://orcid.org/0000-0001-8497-0693>

Зулькарнаев Алексей Батыргараевич, д.м.н., доцент.  
ведущий научный сотрудник хирургического отделения  
трансплантации почки, Московский областной  
научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского, г. Москва, Российская  
Федерация.  
<https://orcid.org/0000-0001-5405-7887>

Степанов Вадим Анатольевич, к.м.н., старший научный  
сотрудник хирургического отделения трансплантации  
почки, Московский областной научно-исследовательский  
клинический институт им. М.Ф. Владимирского, г. Москва,  
Российская Федерация.  
<https://orcid.org/0000-0002-0881-0599>

#### Information about the authors

Vatazin Andrey V., MD, Professor, Chief Researcher  
of the Surgical Department of Kidney Transplantation,  
Moscow Regional Research Clinical Institute Named  
after M.F. Vladimirovskiy, Moscow, the Russian  
Federation.  
<http://orcid.org/0000-0001-8497-0693>

Zulkarnaev Alexey B., MD, Associate Professor, Leading  
Researcher of the Surgical Department of Kidney  
Transplantation, Moscow Regional Research Clinical  
Institute Named after M.F. Vladimirovskiy, Moscow,  
Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0001-5405-7887>

Stepanov Vadim A., PhD, Senior Researcher of the  
Surgical Department of Kidney Transplantation, Moscow  
Regional Research Clinical Institute Named after  
M.F. Vladimirovskiy, Moscow, Russian Federation.  
<http://orcid.org/0000-0002-0881-0599>

#### Информация о статье

Поступила 5 июня 2019 г.  
Принята в печать 6 апреля 2020 г.  
Доступна на сайте 7 июля 2020 г.

#### Article history

Arrived: 05 June 2019  
Accepted for publication: 06 April 2020  
Available online: 7 July 2020